21. RINICHIUL ŞI MEDICAMENTELE

Numeroase medicamente şi metaboliţii lor sunt eliminaţi prin rinichi, fie prin filtrare glomerulară, fie prin secreţie tubulară sau prin combinarea ambelor mecanisme. În anumite condiţii patologice (insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică, pacienţi hemodializaţi) sau fiziologice (vârstă înaintată, situaţie în care populaţia nefronică este redusă), tratamentul cu anumite medicamente va trebui adaptat. Aceasta se poate realiza fie prin **diminuarea dozei** / priză, fie prin **alungirea intervalului** dintre prizele de medicamente.

I. Vulnerabilitatea rinichiului faţă de medicamente este explicată de:

1. *Vascularizaţia bogată a rinichiului*

   Fluxul sangvin renal (FSR) reprezintă 20% din debitul cardiac (DC), în timp ce ţesutul renal reprezintă< 1% din greutatea corporală. Raportul FSR /masa de ţesut (4 ml/g) este crescut, în special în cortex care primeşte > 90% din FSR şi este cel mai expus la substanţele nefrotoxice
2. *Consum mare de oxigen*: acesta explică sensibilitatea rinichiului la agenţii care produc anoxie tisulară
3. *Implicarea rinichiului în numeroase activităţi enzimatice*
4. *Capilarele glomerulare* reprezintă suprafaţa de filtrare cea mai întinsă şi au presiunea de filtrare cea mai crescută din toate sistemele capilare ale organismului
5. Prin *mecanismul de contracurent* în regiunea papilo-medulară, concentraţia substanţelor dizolvate este foarte crescută (analgezice)
6. *Cantitatea de substanţe toxice* din circulaţia rinichiului este superioară aceleia care traversează alte organe.

II. Medicamentele pot determina:

- atingeri toxice directe
- reacţie inflamatorie imuno-alergică a interstiţiului sau, mai rar, a glomerulului sub forma unei glomerulonefrite sau a unei angeite de hipersensibilitate
- anumite substanţe pot antrena o cristalurie sau precipită în lumenul tubular
- unele medicamente pot avea consecinţe funcţionale asupra hemodinamicii renale.

Manual de nefrologie

Metabolismul medicamentelor este profund modificat în toate etapele de transformare la pacientul cu insuficienţă renală, hemodializat sau nu.

Complexitatea acestor pacienţi şi prezenţa frecventă a comorbidităţilor impun asocieri medicamentoase care pot să cumuleze sau să antagonizeze efectele lor secundare.

III. Acţiunea şi metabolismul medicamentelor

Insuficienţa renală poate modifica cinetica medicamentelor, intervenind în toate stadiile lor de acţiune în organism:

- absorbţia digestivă
- distribuţia (transport şi difuziune)
- metabolismul
- sensibilitatea receptorilor
- eliminare

1. Absorbţia

In administrarea orală, absorbţia unui medicament depinde de caracteristicile fizico-chimice ale moleculei (hidrosolubilitate sau liposolubilitate, gradul de hidratare, pH stomacal,etc). În insuficienţa renală absorbţia digestivă este puţin sau deloc modificată. Totuşi, unele prescripţii medicamentoase, curent utilizate la insuficienţii renali, pot perturba mult absorbţia digestivă a medicamentelor: geluri de aluminiu, săruri de calciu, răşine schimbătoare de ioni, pansamente gastrice.

2. Distribuţia

După ce medicamentul a pătruns în compartimentul sangvin, acesta este vehiculat în organism sub două forme:

- forma legată de elementele figurate şi proteinele plasmatice
- forma liberă, nefixată, singura capabilă să difuzeze în ţesuturi şi să fie eliminată. Această fracţiune liberă corespunde fracţiunii farmacologic active.

Legătura cu proteinele plasmatice limitează activitatea, toxicitatea şi eliminarea principiului activ.

Volumul de distribuţie

Manual de nefrologie

Medicamentul difuzează în diferite organe şi ţesuturi din organism, în funcţie de importanţa irigării lor şi a lipofiliei substanţei. Volumul de distribuţie poate varia în funcţie de anumite stări fiziologice (vârstă, obezitate, sarcină) sau patologice (insuficienţa hepatică, renală, cardiacă sau maladii inflamatorii).

In insuficienţa renală (IR) legătura cu proteinele plasmatice este diminuată, pentru cea mai mare parte din medicamente (atingere renală severă, sindrom nefrotic) – **vezi Tabel 1.**

Loc pt. Tabelul I

Difuziunea unui medicament în organism poate fi modificată la uremic când spaţiile de difuziune au suferit modificări. Astfel, anemia joacă un rol important pentru anumite substanţe care penetrează în hematii (ex: pentru gentamicină, anumiţi autori au arătat creşterea concentraţiei plasmatice când hematocritul scade) La fel, modificările spaţiilor lichidiene în tulburările de hidratare (deshidratare sau hiperhidratare) pot modifica volumul de distribuţie.

3. Metabolismul

Majoritatea medicamentelor suferă în organism fenomene metabolice a căror finalitate este de a creşte hidrofilia moleculei pentru a favoriza eliminarea lor. Aceste reacţii enzimatice sunt în principal hepatice: reacţii de oxidare, reducere, hidroliză, conjugare (sulfatare, acetilare). Majoritatea proceselor de oxidare şi glicurono–conjugarea nu sunt modifcate în IR. În IR este încetinită acetilarea care intervine în metabolismul diverselor medicamente: sulfamide, izoniazida şi hidralazina. Insuficienţa renală modifică de asemenea procesul de hidroliză, ceea ce explică încetinirea inactivării procainei şi a anestezicelor locale, la uremic.

4. Sensibilitatea la receptori

Fixarea substanţei sau a unui metabolit activ pe o macromoleculă membranară specifică este responsabilă de activitatea farmacologică. Această activitate variază după afinitatea faţă de receptori, gradul de reversibilitate a legăturii, cantitatea din principiu sau metabolitul activ, numărul de receptori.

La uremic s-a observat o exagerare a efectelor anumitor medicamente, chiar în absenţa acumulării lor în organism, sau a modificării legăturii cu proteinele plasmatice. Aceasta s-ar putea explica printr-o creştere a sensibilităţii anumitor receptori farmacologici.

Manual de nefrologie

Narcoticele şi sedativele (fenobarbitalul şi clorpromazina) au, la insuficienţii renali, o acţiune mai profundă şi mai prelungită decât la subiectul normal. Se observă deasemeni o sensibilitate marcată la acţiunea hipoglicemiantă a sulfonilureei, în absenţa oricărei retenţii a medicamentului; aceasta ar putea fi explicată printr-o diminuare a mecanismelor de răspuns la stimuli hipoglicemianţi.

5. Eliminarea

Ficatul şi rinichiul sunt cele două căi principale de eliminare a unui medicament. Eliminarea renală a unui medicament poate fi apreciată prin demi-viaţa sa, definită ca timpul necesar pentru diminuarea la jumătate a concentraţiei plasmatice a principiului activ. Ea se corelează cu constanta de eliminare Ke.

Eliminarea renală a medicamentelor şi metaboliţilor lor se efectuează prin diferite mecanisme:

- filtrare glomerulară, interesează doar fracţia liberă: (ex: manitol);
- reabsorbţia tubulară pasivă, (ex: salicilaţi);
- secreţie tubulară activă (ex: beta-lactamine).

În funcţie de procesele implicate în eliminarea renală, clearance-ul medicamentului va putea fi inferior (FG + reabsorbţie tubulară) sau superior (FG + secreţie tubulară ± reabsorbţie tubulară) clearance-ului de creatinină.

În insuficienţa renală, clearance-ul medicamentelor cu eliminare urinară diminuă, în funcţie de scăderea FG. În absenţa adaptării tratamentului, în caz de IR, se produce o acumulare plasmatică şi tisulară de medicament, adesea urmată de efecte secundare toxice. Cunoscând valoarea FG, se poate cunoaşte, pentru un medicament dat, cu ajutorul nomogramelor, constanta sa de eliminare şi demi-viaţa sa plasmatică şi adapta astfel posologia medicamentului în funcţie de gradul IR.

IV. Medicamentele şi epuraţia extrarenală (EER)

Diferitele procedee de EER au o eficacitate diferită. În plus, valorile de eliminare variază în funcţie de dializoarele utilizate, permeabilitatea membranei şi debitele sangvine şi dializatul.

În cursul dializei, moleculele din soluţie părăsesc compartimentul sangvin prin difuziune, traversând o membrană semipermeabilă, după un gradient de concentraţie. Peritoneul, din cauza

Manual de nefrologie

unui flux sangvin şi de dializat slab (şi nu datorită unei permeabilităţi membranare reduse) nu permite să depăşească un clearance de 8 ml/min în dializa peritoneală (DP). Diferenţa de eficacitate este frapantă dacă se compară DP cu HD convenţională pe membrană celulozică. Trebuie să ţinem cont însă că DP este o metodă continuă, în timp ce o şedinţă de HD nu durează decât 4-6 ore. Membranele înalt permeabile şi dializa cu flux mare permit creşterea clearance-ului medicamentelor cu greutate moleculară mare. Schimburile convective sunt în mod particular importante în ceea ce priveşte moleculele mari, care sunt cel mai bine epurate prin hemofiltrare şi hemodiafiltrare.

În general, moleculele excretate în principal prin FG au un clearance crescut în dializă. Acelea care necesită un transport sau un metabolism tubular au un clearance mult mai dificil de estimat. Un medicament este considerat "dializabil" dacă EER permite să se elimine într-un timp destul de scurt un procentaj important din doza administrată. Când se fac prescripţii la pacientul dializat trebuie avut în vedere vârsta, spaţiul de distribuţie, legătura cu proteinele plasmatice, insuficienţa hepatică, metabolismul şi clearance-ul extrarenal.

Într-un număr de cazuri, în particular în cazul antibioticelor, eliminarea "excesivă" în cursul şedinţei de dializă impune prescrierea la sfârşitul şedinţei, eventual ghidată printr-un dozaj plasmatic rezidual al medicamentului. Trebuie reţinut că o legătură forte cu proteinele plasmatice împiedică eliminarea unui medicament prin EER. La fel, un medicament care penetrează rapid în spaţiul extravascular după administrarea sa nu va putea fi dializat.

Intoleranţa medicamentoasă se poate manifesta imediat ce clearance-ul de creatinină este <50 ml/min, cu un risc care devine major în stadiul de IR terminală.

Regulile de prescriere trebuie să urmărească evitarea accidentelor toxice şi asigurarea eficacităţii terapeutice. Pentru aceasta este necesar:

- evaluarea gradului insuficienţei renale
- supravegherea, dacă este posibil, a nivelelor serice ale medicamentului (aminozide, digitalice), măsurând vârful de concentraţie şi nivelul rezidual
- în caz de pluriterapie, cercetarea sistematică a eventualelor interacţiuni medicamentoase
- să se aplice aceleaşi principii la subiecţii vârstnici.

Adaptarea posologiei la insuficientul renal

Manual de nefrologie

La iniţierea tratamentului poate fi administrată pacientului doza de încărcare obişnuită. Adaptarea ulterioară a posologiei se face în două modalităţi:

- metoda dozei: diminuarea dozei administrate în funcţie de diminuarea clearance-ului, cu intervalul de administrare păstrat
- metoda intervalului: doza unitară conservată, dar cu creşterea intervalului între două administrări.

Cele două metode (doza şi intervalul) dau rezultate identice. Alegerea metodei este ghidată după modul de acţiune a medicamentului.

Pentru medicamente al căror efect terapeutic este legat de concentraţiile plasmatice, un gradient important între extremele de concentraţie antrenează o mare variaţie a efectului, ceea ce constituie, în anumite cazuri, un inconvenient evident (ex: anti HTA, anticoagulante, hipoglicemiante). În aceste condiţii, metoda dozei care diminuă gradientul de concentraţie şi deci variaţiile efectului, este optimală. În schimb, diminuarea gradientului de concentraţie este defavorabil în cazul medicamentelor care acţionează prin intermedierea picurilor de concentraţie crescute, de exemplu anumite antibiotice cu efect doză dependent. În aceste cazuri, metoda intervalului, care respectă gradientele de concentraţie, este preferabilă.

Atunci când este posibil, se recomandă. supravegherea nivelurilor serice ale medicamentelor. Reevaluarea strânsă a dozelor de medicamente va fi cu atât mai strictă, cu cât disfuncţia renală este mai severă, durata tratamentului este prelungită sau când există co-medicaţie susceptibilă de a induce interacţiuni medicamentoase. Efectele secundare ale medicamentelor în insuficienţă renală trebuiesc cercetate sistematic în caz de:

- creşterea retenţiei azotate în condiţiile unor tratamente cu corticoizi şi cu cicline (exceptând doxiciclina şi minociclina) fără modificarea filtrării glomerulare
- antihipertensive ca beta blocantele care pot provoca hipotensiune. IEC sunt în general bine toleraţi în afara cazurilor de stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză unilaterală pe rinichi unic funcţional şi în caz de deshidratare şi hipovolemie (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză, hemoragie). IEC pot să scadă debitul filtrării glomerulare. În aceste circumstanţe, există o stimulare a sistemului renină-angiotensină, angiotensina II are efect vasoconstrictor asupra arteriolelor eferente, prezervând debitul filtrării glomerulare. IEC inhibă această reglare fiziologică şi pot antrena o insuficienţă renală funcţională

Manual de nefrologie

- antiinflamatoarele nesteroidiene pot agrava rapid o IR minimă, mai ales la un subiect vârstnic şi în caz de hipovolemie. Ele acţionează prin inhibiţia sistemului prostaglandinelor.

Efecte metabolice nedorite: hiponatremie, supraîncărcare sodată (răşini schimbătoare de ioni), hiperkaliemie (spironolactonă), hipoglicemie (sulfoniluree), acidoză lactică (biguanidină). Efecte extra-renale, în special neuro-sensoriale: encefalopatie cu dizartrie, mioclonii, tulburări confuzionale (metoclopramida), crize convulsive, sindroame extrapiramidale (amikacină), miopatii (clofibrat), ototoxicitate (gentamicină), neuropatie (colchicină). Administrarea oricărui medicament la pacienţii cu insuficienţă renală cronică trebuie să fie precedată de o informare corectă a medicului asupra eventualelor efecte nedorite sau reacţii adverse posibile; informaţiile vor fi transmise intr.-o formă inteligibilă pacientului.

V. Medicamentele pot determina în anumite condiţii, apariţia unor nefropatii medicamentoase.

O nefropatie medicamentoasă poate fi evocată în faţa unei insuficienţe renale acute sau cronice. Toate structurile rinichiului pot fi atinse în cursul nefropatiilor medicamentoase. Medicamentele acţionează prin toxicitate directă, prin mecanism imuno-alergic, prin obstrucţíe tubulară şi/sau diminuarea debitului sangvin renal.

1. Nefropatii glomerulare medicamentoase (vezi cap Nefropatii glomerulare)

a) Glomerulonefrita extra-membranoasă

Este vorba de glomerulopatii extramembranoase, prin depozite de complexe Ag/Ac pe versantul extern al MBG. Pot apărea după: săruri de aur, D-penicilamina, captopril, săruri de mercur. Leziunile pot regresa la oprirea medicamentului.

b) Nefropatii glomerulare cu leziuni glomerulare minime

Pot complica tratamentele cu antiinflamatoare nesteroide, care de obicei asociază un sindrom nefrotic şi o IRA cu diureză conservată. Regresează la oprirea tratamentului.

2. Nefropatii tubulo-interstiţiale acute

Necroză tubulară acută prin efect toxic direct:

- Produşi de contrast iodaţi

Manual de nefrologie

Sunt responsabili de IRA, după colecistografie, UIV, angiografie renală sau extrarenală, scanner cu injecţia de produşi de contrast. Apariţia IRA este favorizată de utilizarea unor doze mari de produs de contrast sau prin existenţa unei insuficienţe renale preexistente, mai ales la subiecţii cu diabet, mielom sau amiloidoză renală. În aceste cazuri IR este frecvent oligo-anurică şi nu totdeauna reversibilă. Este necesar uneori epurarea extrarenală. Corecţia oricărei forme de deshidratare ar diminua riscul, mai ales la diabetici şi la subiecţii normali; administrarea de N-acetil-cisteină în preziua examenului şi în ziua investigaţiei ar evita riscul de apariţie a IRA.(vezi cap. IRA)

♦ Antibiotice nefrotoxice, responsabile de NTA**:**

- **aminoglicozide**: în particular neomicina, kanamicina şi în grad mai mic gentamicina, tobramicina, amikacina. Streptomicina este cel mai puţin nefrotoxic. Efectele nefrotoxice apar cel mai frecvent în caz de tratament prelungit, cu doze mari, în caz de IR preexistentă şi de deshidratare. După oprirea tratamentului leziunile regresează lent, dar complet.

  Recomadări pentru prevenirea nefrotoxicităţii aminozidelor:

  - priză unică zilnică (gentamicină, netilmicină, amikacină)
  - reducere la maximum a numărului de zile de tratament
  - evitarea administrării concomitente de medicamente nefrotoxice
  - adaptarea posologiei la Cl calculat de creatinină.
- **Cefalosporine** (în special cephalotine), singură sau asociată cu gentamicina în infecţiile severe.
- **Rifampicina** este cel mai frecvent responsabilă de NTA, în cursul tratamentului discontinuu; atingerea renală este reversibilă la oprirea tratamentului
- **Cisplatina**: toxicitatea este doză dependentă, este relativ frecventă, adesea latentă, marcată prin diminuarea Cl de creatinină, hipomagneziemie, şi hipocalcemie prin pierdere urinară de calciu. Toxicitatea este crescută prin asociere cu aminozide şi diminuată prin hiperhidratare.

♦ **Obstrucţia tubulară** poate complica unele tratamente prin:

- Sulfamide: tratamentul preventiv constă în asigurarea unei diureze abundente şi alcalinizare
- Chimioterapie antileucemică
- uricozurice
- acyclovir

Manual de nefrologie

- **Atingere imun-alergică** (interstiţiu): ampicilina, meticilina, rifampicina, AINS, sulfamide

Clinic, debutul este întârziat în raport cu priza de medicament, marcat prin dureri lombare, uneori hematurie macroscopică, proteinurie, uneori abundentă, apoi IR cu/fără oligurie. Frecvent se asociază semne extrarenale: erupţie cutanată, febră, eozinofilie sangvină, uneori icter. Prognosticul este cel mai frecvent favorabil după oprirea tratamentului.(vezi cap. Nefropatii tubulo-interstiţiale)

- **Nefropatii vasculare**

Mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus, sau quininele pot antrena apariţia unui sindrom hemolitic-uremic (SHU), asociind o IR cu hemoliză şi trombocitopenie. Se impune oprirea medicamentului. Cel mai frecvent vindecarea se face cu sechele (IRC moderată), uneori funcţia renală severă şi ireversibil alterată (IRC terminală).

Bibliografie

- Berhand Y, Dussol B. Nephrologie, Elsevier Paris 1999
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). Handbook of Dialysis (4th ed). Lippincott, Philadelphia 2005.
- Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am 2005 May; 89(3) :649-87.*
- Olyaei A, Mattos AM, Bennett W. Principles of drug dosing and prescribing in renal failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003

Manual de nefrologie

Tabel 1. Principalele medicamente a căror legare de proteinele plasmatice este diminuată în insuficienţa renală

Beta-lactamine	Furosemid	Warfarine
Digitalice	Insulina	Nifedipină
Sulfametoxazol	Morfina	Propanolol
Barbiturice	Fenilbutazonă	Sulfadiazină
Fibraţi	Acid valproic	Pentobarbital
Diazepam	Salicilaţi	Triamteren
Diazoxid	Tiroxină	Doxycycline

Manual de nefrologie